Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. A. Kühn

DER EINFLUSS VON DIAZEPAM AUF DIE PLASMAELIMINATION UND DIE BILIÄRE EXKRETION VON BROMSULPHTHALEIN UND INDOCYANINGRÜN AN RATTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rudolf Maidhof
aus Aschaffenburg

Würzburg, den 1. August 1980

1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. A. Kühn

DER EINFLUSS VON DIAZEPAM AUF DIE PLASMAELIMINATION UND DIE BILIÄRE EXKRETION VON BROMSULPHTHALEIN UND INDOCYANINGRÜN AN RATTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rudolf Maidhof
aus Aschaffenburg

Würzburg, den 1. August 1980

Referent:	Prof. Dr. med. H. Wernze
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. med. K. H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

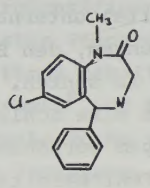
	Seite
EINLEITUNG	1
METHODISCHES	3
Tiermaterial, Vorbehandlung	3
BSP-Infusion	3
Injektion von ICG	3
Versuchsablauf	4
Analytik	5
ERGEBNISSE	
I. BSP-Versuche	7
II. ICG-Versuche	11
DISKUSSION	16
ZUSAMMENFASSUNG	25
TABELLENANHANG	26
LITERATURVERZEICHNIS	48

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0002

EINLEITUNG

Benzodiazepine, insbesondere Diazepam, sind weitverbreitete psychotrop wirksame Substanzen, die in allen Spezialdisziplinen der Medizin zur Anwendung kommen.



Diazepam (Valium^{R})
7-Chlor-1-Methyl-5-Phenyl-2,3-Dihydro-1H-1,4-Benzodiazepin-2-on

Nicht nur auf Grund dieser weiten Verbreitung ist es von Bedeutung, den Einfluß des Diazepam auf wichtige Körperfunktionen zu kennen. Der neuropharmakologische Wirkungsmechanismus des Diazepam ist inzwischen durch die Entdeckung der Diazepinrezeptoren weitgehend aufgeklärt worden (50). Auch der Abbau des Diazepam über die Leber und seine Hauptmetaboliten sind sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen bekannt (2, 44, 55). Es gibt inzwischen eine ganze Reihe von Publikationen, die dem Medikament eine gute Leberverträglichkeit bescheinigen (13, 14, 16, 17, 53, 61, 62), doch berichten verschiedentlich auch Autoren über Veränderungen verschiedener Laborparameter bis hin zur Cholestase (4, 9, 12, 15, 42, 43, 46, 57). Besondere Vorsicht scheint bei der Anwendung an Patienten mit vorgeschädigter Leber angebracht, wo eine verlängerte Plasmahalbwertszeit des Medikaments infolge eines verzögerten Abbaus beschrieben wurde (36).
Andererseits ist von verschiedenen Benzodiazepinen auch bekannt, daß durch sie eine Enzyminduktion hervorgerufen werden kann (8, 23, 26, 61). Dieses scheint ein gewisser Gegensatz zu dem vorher Erwähnten zu sein, da andere Enzyminduktoren wie z.B. Spironolacton (Aldactone^{R}, Osyrol^{R}) oder Phenobarbital (Luminal^{R}) Cholerese bewirken (33, 48, 60). Von diesen ist auch bekannt, daß sie etwa den Abbau von Medikamenten zu beschleunigen oder den Farbstofftransport durch die Leber zu steigern vermögen (32, 60). Bei-

spielsweise wird die Plasmaclearance für Bilirubin durch Phenobarbital beschleunigt (20), was therapeutisch beim Ikterus neonatorum genutzt werden kann; entsprechend wird auch die Plasmaclearance lebergängiger Farbstoffe wie Bromsulfonphthalein (BSP) oder Indocyanin Grün (ICG) durch Phenobarbital gesteigert (34).

Analog zu diesen Versuchen mit Phenobarbital unternahmen Heubel und Mühlberger (24, 25) Untersuchungen, den Bilirubinspiegel Neugeborener durch Diazepam zu senken. Weitere Versuche von Heubel (22, 26) ergaben eine Schlafzeitverkürzung bei Ratten, die mit Diazepam vorbehandelt waren und anschließend eine Narkose mit Pentobarbital erhalten hatten (40mg/kg Körpergewicht). Aus diesen Versuchen wurde auf eine induktive Wirkung von Diazepam geschlossen.

Da eine erhöhte Plasmaclearance für Farbstoffe und ein beschleunigter hepatozellulärer Transport in die Galle allgemeine Kennzeichen für eine Enzyminduktion zu sein scheinen, soll die vorliegende Arbeit untersuchen, ob Diazepam entsprechende Veränderungen des hepatischen Farbstofftransports bewirkt. Dazu wurden das Transportmaximum für BSP und die Plasmaclearance für ICG unter Diazepam bestimmt.

METHODISCHES

Tiermaterial, Vorbehandlung

Als Versuchstiere wurden männliche Wistarratten mit einem Gewicht von 270 bis 340g verwendet. Die Tiere wurden in Makrolonkäfigen zu je vier bis fünf im Tierstall bei konstanter Temperatur von 2o ± 1°C und gleichbleibendemLichtrhythmus gehalten (60). Als Standardfutter erhielten sie Altromin^{R} und Leitungswasser ad libitum. Die Firma Hoffmann-La Roche stellte die Reinsubstanz Diazepam (Valium^{R}) zur Verfügung. Den Tieren wurde eine tägliche Dosis von 25mg/kg Körpergewicht verabreicht, die wegen der schlechten Wasserlöslichkeit von Diazepam mittels eines elektrischen Schüttelmixers in 2,5%igem Traganthschleim dispergiert wurde. Dieser wurde den Tieren per Schlundsonde über einen Zeitraum von sechs Tagen täglich gegen Abend zugeführt. Gleichzeitig erhielt eine gleich große Gruppe von Kontrolltieren eine gleiche Menge Traganthschleim (1,0ml/100g Körpergewicht) ohne Wirksubstanz.

BSP-Infusion

Die Infusion von BSP wurde mit einer elektrischen Pumpe (Braun-Melsungen, Unita I) in Stellung 10 (entsprechend 2ml/h) über die Vena jugularis vorgenommen. Die Infusionslösung bestand aus Bromthalein^{R} (Merck) und 0,9%iger Kochsalzlösung in einem Mischungsverhältnis, daß 2,5mg/kg/min BSP infundiert wurden. Die Infusionsdauer betrug 60 Minuten.

Injektion von ICG

Indocyanin Grün (Cardio-Green^{R}, Hynson, Westcott & Dunning Inc.) wurde in einer Konzentration von 4mg/kg i.v. injiziert. Die Injektion erfolgte mittels einer Plastik-Langzylinder-Spritze (1,0ml) innerhalb von 15 Sekunden in die Vena iugularis. Das ICG-Pulver wurde dazu mit

dem beigefügten wäßrigen Lösungsmittel entsprechend der Anweisung aufgelöst und noch am selben Tag verbraucht.

Nach Beendigung der Präparation wurden im Abstand von 10 Minuten Galleproben in vorher abgewogenen Eppendorf-Reaktionsgefäßen gesammelt. Dabei diente die erste Probe als sogenannte Leercholerese. Zur Bestimmung der Konzentration von BSP bzw. ICG im Plasma wurde Blut mit heparinisierten Mikrohämatokrit-Kapillaren der Arteria carotis entnommen, vor Infusionsbeginn und 5 bzw. 10, 20, 40, 60 Minuten nachher bei den BSP-Versuchen, bei den ICG-Versuchen erfolgte die Entnahme nach 1,3,5,10 und 20 Minuten.

Versuchsablauf

Die Versuche wurden zwölf Stunden nach der letzten Gabe von Diazepam bzw. Traganthschleim durchgeführt. Als Narkosemittel wurde ein Gemisch von Urethan und Nembutal verwendet (0,25ml/100g Körpergewicht 25%ige Urethanlösung + 0,03ml/100g Körpergewicht Nembutal^{R}), das intraperitoneal gespritzt wurde.
Während der gesamten Versuchsdauer lagen die Tiere auf hohlen Kunststoffplatten, die durch warmes Wasser auf einer konstanten Temperatur von 40^{o}C gehalten wurden. Die Präparation der Tiere und die Infusion von BSP erfolgten nach der von Strobel angewandten Methode (60). Die Arteria carotis und die Vena iugularis wurden freipräpariert und in beide ein Kunststoffkatheter gelegt. Der Katheter für die Arteria carotis hatte etwa 5 cm Gesamtlänge und bestand aus drei ineinandergesteckten Kunststoffschläuchen mit zunehmendem Durchmesser; der Katheter für die Vena iugularis aus einem Polyäthylenschlauch, der über einer Flamme ausgezogen worden war. Seine Länge betrug etwa 10 cm. Auf die gleiche Weise wurde ein etwa 10 cm langer Katheter für den ebenfalls freipräparierten Ductus choledochus hergestellt. Die Katheter von Arterie und Vene wurden mit einer 4%igen Heparin-Kochsalz-Lösung versehen, um eine Gerinnung des Blutes zu verhindern.

Analytik

1) Bromsulphthalein-Bestimmung

Die BSP-Bestimmung im Plasma erfolgte kolorimetrisch mit einem Eppendorf-Fotometer (Filter 578 nm). Das Plasma wurde durch Zentrifugieren der an einem Ende zugeschmolzenen Hämatokrit-Kapillaren gewonnen und wie folgt gemischt: 1ml 0,9%ige NaCl-Lösung, 0,005ml Plasma, 0,02ml 0,1 n NaOH.
Für die Aufstellung einer Eichkurve wurde Rattenmischplasma verwendet und als Standardlösungen 0,002 bis 0,024ml Bromthalein je 1ml Plasma zugesetzt. Dadurch ergab sich ein Konzentrationsbereich von 10 bis 120mg%.
Die Bestimmung der BSP-Konzentration in der Galle erfolgte nach folgendem Ansatz: 28ml Aqua dest, 0,01ml Galle und 1ml 2n NaOH wurden gemischt und anschliessend fotometriert. Als Leerwert für die Auswertung wurde Aqua dest verwendet. Beim Anlegen der Eichkurve wurde wegen des starken Verdünnungseffektes durch das Aqua dest keine Rattengalle hinzugefügt.

2) Bestimmung der Indocyanin Grün-Konzentration

Die Stammlösung für die Plasma-Eichkurve für ICG wurde nach folgendem Ansatz hergestellt: 15ml 0,5%ige Human-Albumin-Lösung (diese wurde aus 0,5ml 20%iger Human-Albumin-Lösung Kabi^{R} und 100ml Aqua dest hergestellt), 0,2ml Rattenmischplasma, ICG-Stammlösung (2,5mg pro ml) in einer Menge von 0,003 bis 0,03ml. Diese Eichkurve erfaßte einen Bereich von 0,05 bis 0,5mg% ICG. Die Auswertung im DU-Fotometer Beckman erfolgte bei 805nm. Bei den ICG-Versuchen wurden 0,2ml Plasma mit 15ml 0,5%iger Human-Albumin-Lösung gemischt und sofort kolorimetriert.
Die Bestimmung der ICG-Eichkonzentration in der Galle erfolgte nach folgendem Ansatz: 10ml 0,5%iges

Human-Albumin Kabi^{R}, 20µl Rattenmischgalle, ICG-Stammlösung (2,5mg pro ml) in einer Menge zwischen 1 und 8µl ICG-Lösung. Die sich ergebende Eichkurve umfaßte den Bereich von 5 bis 40µg ICG. Entsprechend wurden bei den Versuchen 10ml 0,5%ige Albumin-Lösung mit 20µl Galle vermischt und sofort kolorimetriert.

3) Berechnungen und Statistik

Als Leerwert und Leercholerese wurde das Gallevolumen zwischen Präparationsende und der genau zehn Minuten später beginnenden BSP-Infusion beziehungsweise ICG-Injektion verwendet. Dieses ergab sich aus der Differenz zwischen dem Gewicht der vollen und leeren Behälter.
Das Transportmaximum für BSP errechnete sich als Mittelwert aus den höchsten Einzelwerten, welche jeweils in der Zeit zwischen 20 und 40 Minuten nach Infusionsbeginn erreicht wurden. Die Gallevolumina verstehen sich als Mittelwert aus allen Einzelwerten.
Die BSP-Plasmakonzentrationen wurden aus den Einzelwerten bei 5, 20, 40, 60 Minuten ermittelt und zeichnerisch dargestellt.
Bei den ICG-Versuchen erfolgte die Berechnung der Mittelwerte für das Gallevolumen ebenfalls aus sämtlichen Einzelwerten. Die ICG-Ausscheidung wurde in % der injizierten Dosis nach einer Stunde angegeben. Weiterhin wurde eine Aufschlüsselung der ICG-Ausscheidung in µg/kg/Min vorgenommen (siehe Tabelle S. 47).
Die Plasmamittelwerte wurden zeichnerisch in semilogarithmischem Maßstab dargestellt und zwar 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion.
Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Olivetti programma 101 nach dem Student-t-test durchgeführt.

ERGEBNISSE

I. BSP-Versuche

1) Einfluß von Diazepam auf die Cholerese

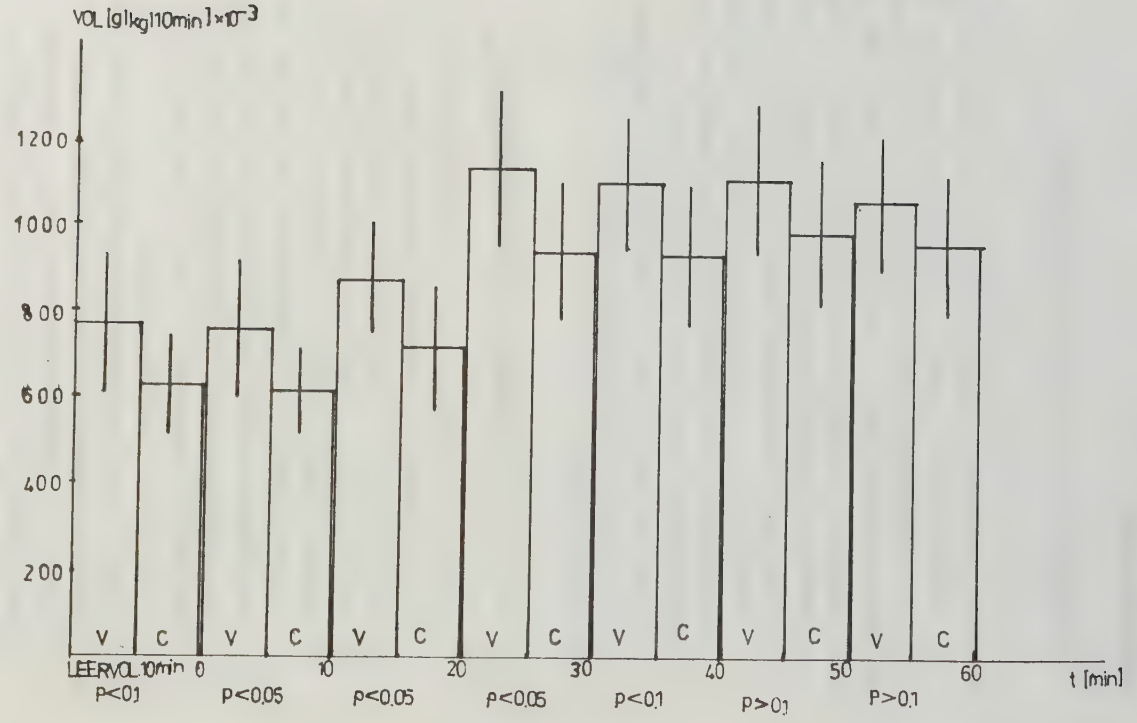
Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Cholerese bei den vorbehandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren, wobei in der Zeit zwischen der 20. und 40. Minute nach Infusionsbeginn die Gipfelsekretion erreicht wird (siehe Tabelle I). Es kommt zwar unmittelbar nach Infusionsbeginn von BSP zu einem Absinken des Gallevolumens pro Zeiteinheit, doch zeigt sich anschließend über den gesamten Versuchszeitraum ein ständig erhöhter Gallefluß gegenüber der Leercholerese, der nur langsam gegen Ende der Beobachtungszeit abfällt (siehe Abb. 1).
Es ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Leercholerese bei den vorbehandelten Tieren (siehe Tabelle II).

2) Einfluß von Diazepam auf den BSP-Transport

Nach Infusionsbeginn stieg die Konzentration von BSP im Plasma mit Dauer der Infusion ständig an (siehe Abb. 2), wobei sich ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen vorbehandelten und nichtbehandelten Tieren ergab (siehe Tabelle III).

Das Transportmaximum für BSP lag bei den vorbehandelten Tieren bei $1,562 \pm 0,246$ (SD) mg/kg/Min, und damit signifikant höher ($p<0,05$) als bei den Kontrolltieren mit $1,199 \pm 0,324$ mg/kg/Min (siehe Abb. 3 und Tabelle IV).
Es zeigt sich zu jedem Zeitpunkt ein erhöhter Farbstofftransport im Vergleich zu den Kontrolltieren. Das Transportmaximum wurde in der Zeit zwischen der 20. und 40. Minute nach Infusionsbeginn erreicht.

ABB 1.: GALLEVOLUMEN VOR UND NACH BSP-INFUSION



V = vorbehandelte Tiere
C = Kontrolltiere

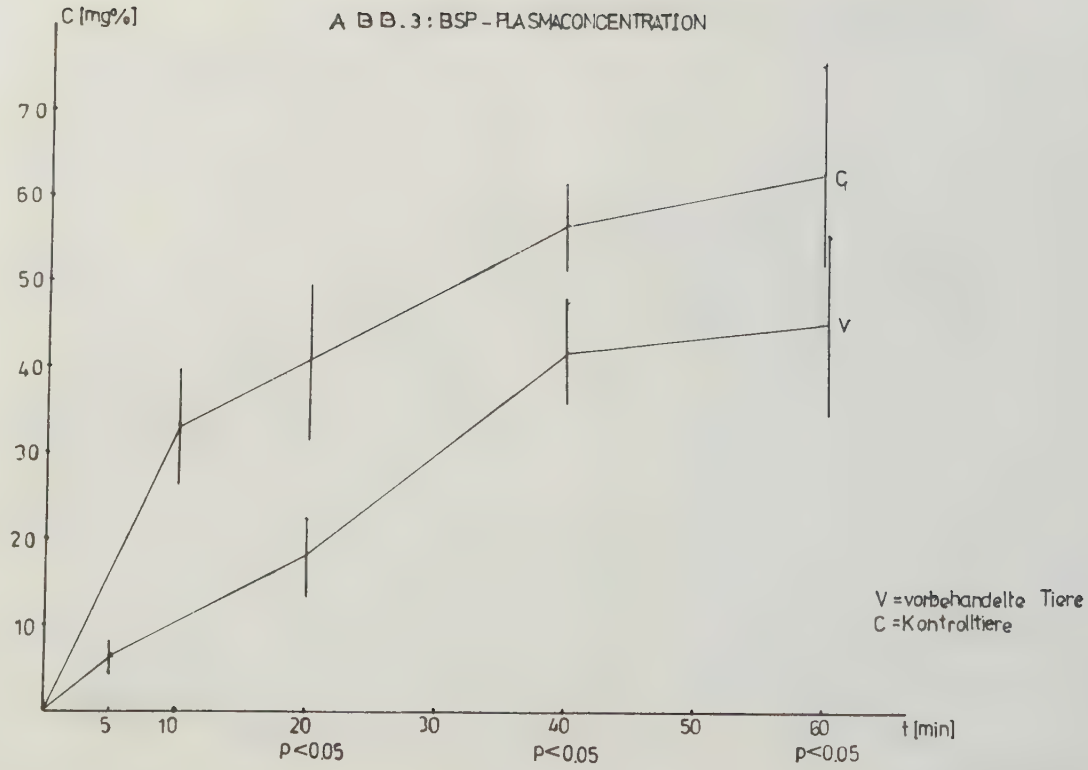


ABB. 3: BSP - PLASMACONCENTRATION

3) Einfluß von Diazepam auf das Lebergewicht

Es konnte kein signifikanter Anstieg des Lebergewichtes bei den mit Diazepam vorbehandelten Tieren festgestellt werden.

Lebergewicht / kg Ratte

vorbehandelte Tiere n = 8	Kontrolltiere n = 8
34,56 ± 1,73g/kg	34,63 ± 3,53g/kg

II. ICG-Versuche

1) Einfluß von Diazepam auf die Cholerese

Wie bei den vorhergegangenen Versuchen zeigte sich auch in dieser Serie eine vermehrte Leercholerese bei den vorbehandelten Tieren (siehe Tabelle V und Abb. 4).
Nach der anschließenden Injektion von 4mg/kg Körpergewicht ICG-Lösung kam es zu einem deutlichen Rückgang des Galleflusses sowohl bei den vorbehandelten als auch bei den Kontrolltieren (siehe Tabelle VI und Abb. 4). Gegen Ende der Versuchsdauer kam es bei den Kontrolltieren zu einem geringen Wiederanstieg der Cholerese, der bei den vorbehandelten Tieren nicht zu beobachten war.

2) Einfluß von Diazepam auf die ICG-Plasmaclearance

Die Konzentration von ICG im Plasma fiel nach der Injektion steil ab (siehe Tabelle VII und Abb. 5). Es ergab sich bei den induzierten Tieren ein stärkerer Abfall als bei den nichtinduzierten Tieren. In den ersten fünf Minuten nach der Injektion waren die Unterschiede in der Plasmakonzentration

mit $p < 0,05$ hierbei signifikant, nach 20 Minuten jedoch nicht mehr so ausgeprägt. Nach einer Stunde waren bei den vorbehandelten Tieren 63,38% $\pm$ 7,79 der injizierten Dosis in die Galle ausgeschieden, bei den Kontrolltieren 52,38% $\pm$ 7,98 der injizierten Dosis ($p < 0,05$).
Die maximale Ausscheidung von ICG erfolgte in der Zeit zwischen der 20. und 30. Minute nach der Injektion (siehe Tabelle VIII und Abb. 6).

3) Einfluß von Diazepam auf das Lebergewicht

Auch bei den ICG-Versuchen konnte kein signifikanter Unterschied des Lebergewichts zwischen vorbehandelten und Kontrolltieren festgestellt werden.

Lebergewicht / kg Ratte

vorbehandelte Tiere n = 8	Kontrolltiere n = 8
34,60 $\pm$ 4,64g/kg	31,60 $\pm$ 3,33g/kg

$p > 0,1$

ABB. 4: GALLEVOLUMEN VOR UND NACH ICG-INJEKTION

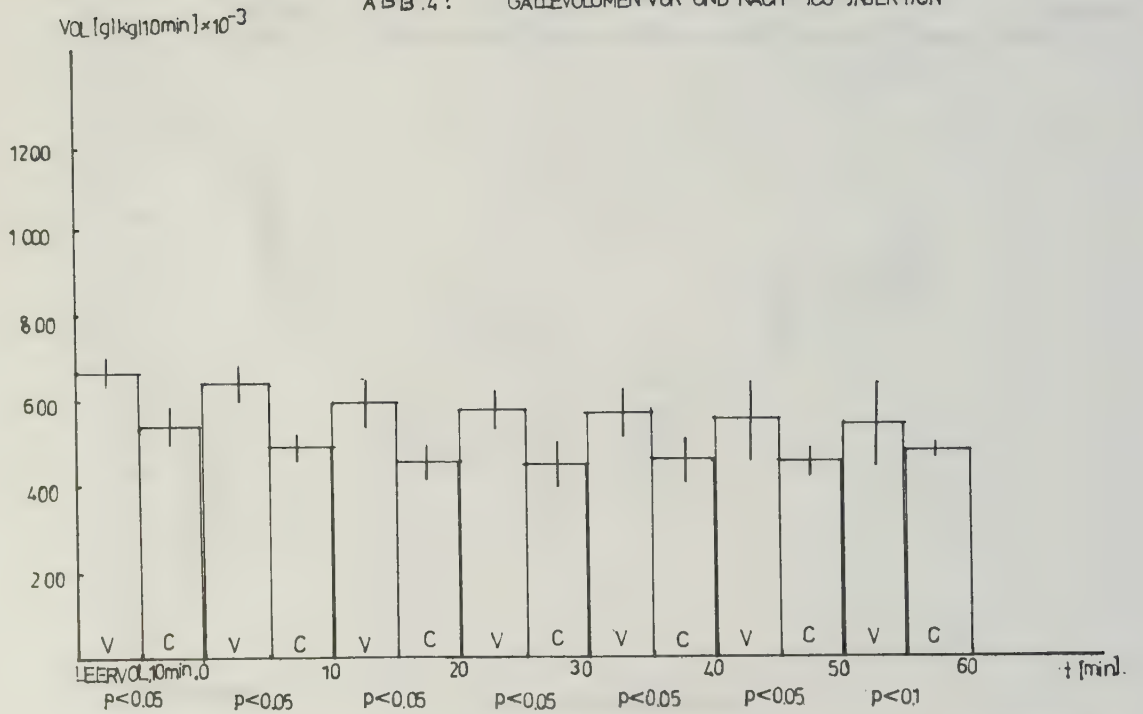
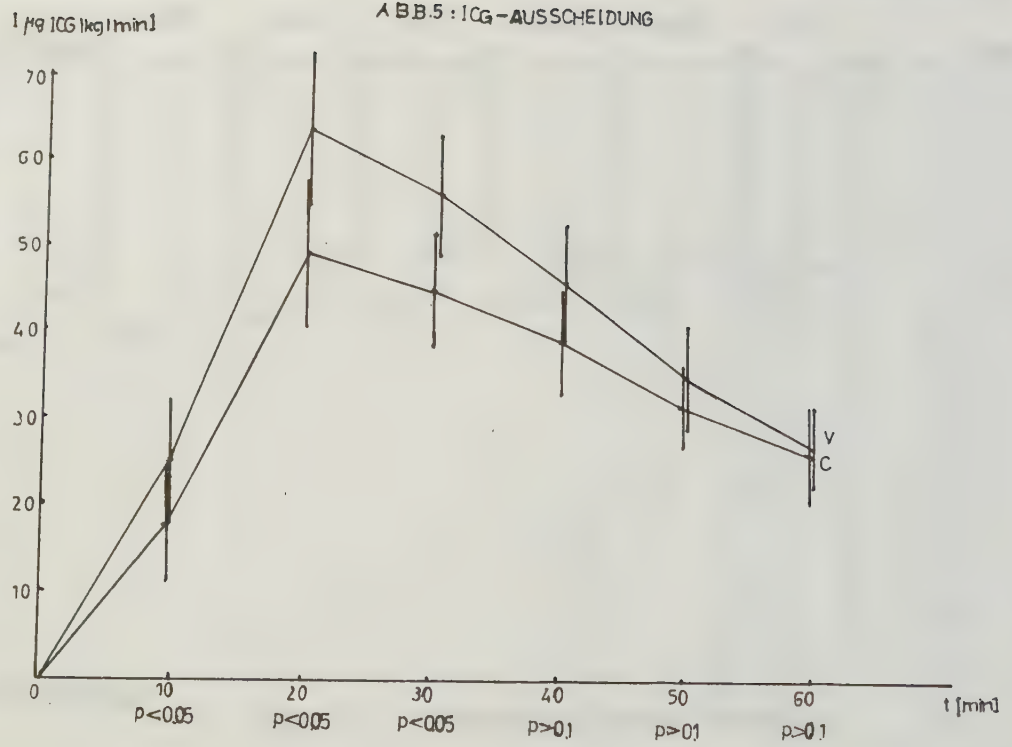
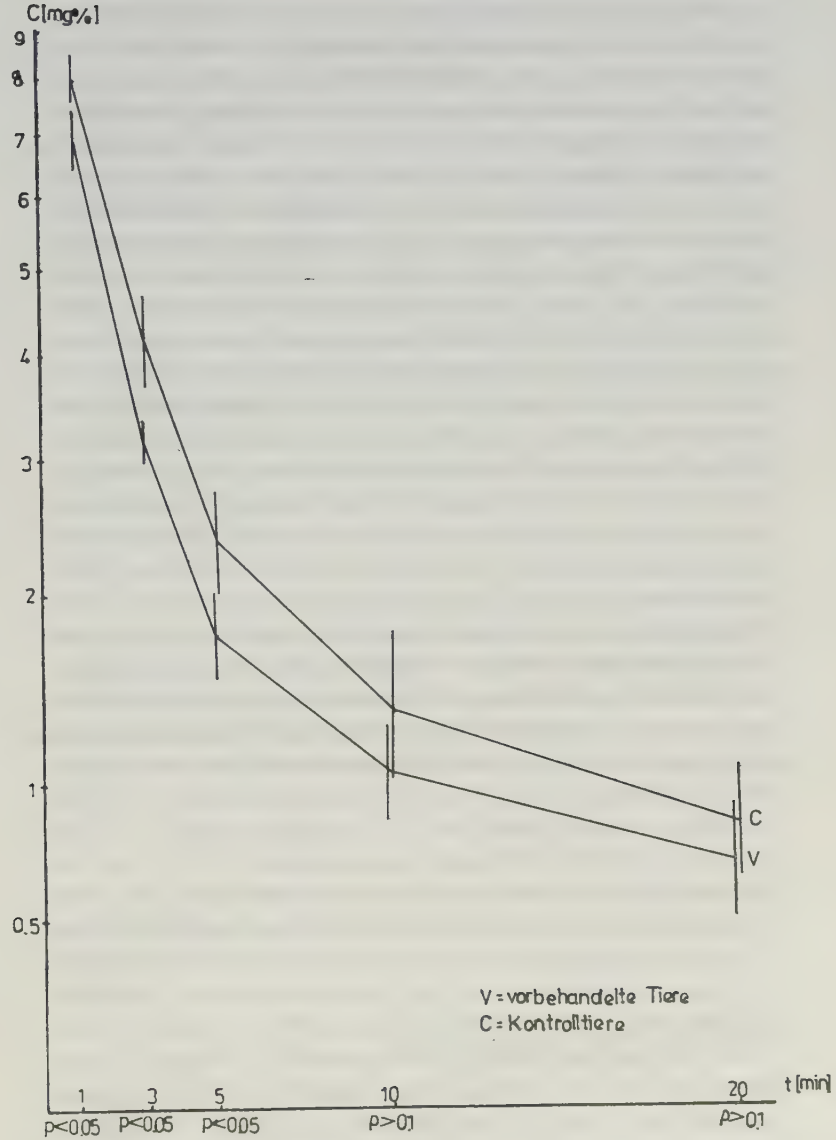


ABB.5 : ICG-AUSSCHEIDUNG



V = vorbehandelte Tiere
C = Kontrolltiere

ABB. 6: ICG - PLASMACONCENTRATION



DISKUSSION

Es existieren Untersuchungen, die auf eine mögliche enzyminduzierende Wirkung des Diazepam auf die Leber schließen lassen. So fanden Heubel und Frank eine Schlafzeitverkürzung bei Ratten, die drei Tage mit 25,6mg/kg Diazepam vorbehandelt waren und anschließend eine Narkose mit 40mg/kg Pentobarbital erhielten (22, 26). An erwachsenen Versuchspersonen konnten sie einen erniedrigten Pentobarbitalserumspiegel nach neuntägiger Vorbehandlung mit 5 bis 10mg Diazepam nachweisen. Weiterhin ergaben Versuche von Heubel und Mühlberger (24) an Neugeborenen, daß unter bestimmten Bedingungen eine Senkung des Serumbilirubinspiegels durch Diazepam erfolgt. Experimente von Jori et al. (30) an Ratten ergaben, daß Diazepam bei wiederholter Zufuhr die Verstoffwechslung von p-Nitroanisol, Anilin und Amidopyrin beschleunigt. Außerdem zeigte sich, wie bei Heubel, eine Schlafzeitverkürzung nach einer Pentobarbitalnarkose bei oraler Vorbehandlung mit 50 bzw. 100mg/kg Diazepam über einen Zeitraum von drei Tagen.
Ausgehend von diesen Versuchen läßt sich auch auf Grund der vorliegenden Arbeit feststellen, daß Diazepam der Gruppe der Enzyminduktoren zuzurechnen ist, da sich ausser den oben erwähnten Anhaltspunkten weitere Befunde zeigen, die auch für andere Enzyminduktoren bekannt sind.
Im einzelnen ergaben sich:

1) eine vermehrte BSP- und ICG-Plasmaclearance
2) eine signifikant vermehrte Cholerese
3) ein erhöhtes Transportmaximum für BSP
4) eine gesteigerte biliäre Farbstoffausscheidung für ICG

Plasmaclearance von BSP und ICG

Beide Farbstoffe, BSP und ICG, werden nach intravenöser Verabfolgung rasch an Plasmaeiweiße gebunden, insbesondere an Albumin (10, 29). Anschließend kommt es zu einer

schnellen, weitgehend selektiven Aufnahme der Farbstoffe in die Leber (5, 37). Man könnte daher einen Mechanismus annehmen, durch den das Diazepam über eine Veränderung im Spektrum der Plasmaeiweiße die Bindungskapazität für die Farbstoffe so verändert, daß es zu einer veränderten Plasmaelimination kommt. In den entsprechenden Publikationen wird jedoch über keine Veränderung des Plasmaproteinspektrums unter dem Einfluß von Diazepam berichtet, so daß diese Möglichkeit eher auszuschließen ist (14, 17, 61, 62). Die beschleunigte Farbstoffaufnahme in die Leber muß also unabhängig von Veränderungen der Plasmaproteinbindung zustandekommen.

Nach Modellvorstellungen von Levi ist für die BSP-Aufnahme in die Leber eine aktive Leistung der Zellmembran verantwortlich, wobei der Transport durch spezielle Carrier vonstatten geht.(40). Anschließend kommt es zur Bindung und Speicherung an zytoplasmatische Proteine und bei BSP zur Verstoffwechslung und Konjugation mit reduziertem Glutathion (GSH) (37).

Auch für ICG wird von Paumgartner ein aktiver Transport mittels eines Carriers angenommen (47, 49). Dabei ergibt sich eine ähnliche Bindung zwischen dem Farbstoff und dem Rezeptor des Carriers wie zwischen einem Enzym-Substrat-Komplex. Da es Paumgartner gelang, eine Verbindung zwischen der ICG-Entfernung aus dem Blut und der injizierten Dosis entsprechend der Michaelis-Menten-Gleichung herzustellen, schloß er einen einfachen Diffusionsvorgang aus.

Es läßt sich also ein Mechanismus denken, daß durch Diazepam die Zahl oder Art der Carrier beeinflußt wird und auf diesem Wege eine vermehrte Plasmaclearance für beide Farbstoffe zustandekommt. Es ist allerdings unbekannt und läßt sich auch an Hand der Versuche nicht sagen, ob der Einfluß des Diazepam in einer Vermehrung der Zahl oder in einer Veränderung der Art der Carrier besteht.

Cholerese und Veränderung der Farbstoffausscheidung

Bei den Versuchen mit Diazepam kam es zu einer signifikanten Vermehrung des Galleflusses, wie dieses auch für andere enzyminduzierende Stoffe bekannt ist. Das Zustandekommen des vermehrten Galleflusses ist jedoch nicht sicher geklärt. Es sind wahrscheinlich zwei Schritte, die im Rahmen der Cholerese eine Rolle spielen; zum einen die aktive Sekretion von Gallesalzen in die Canaliculi, zum anderen als Folgeschritt ein Zustrom von Wasser und weiteren gelösten Substanzen. Nach Klaassen und Paumgartner spielt allerdings auch eine von den Gallesalzen unabhängige Fraktion beim Prozeß der Gallebildung eine Rolle (33, 48). An welcher Stelle dieses Prozesses es zum Einfluß von Diazepam kommt und wodurch es zu einer vermehrten Sekretion von Galle kommt, ist an Hand unserer Versuche nicht zu klären.
Weiterhin kommt es unter dem Einfluß von Diazepam zu einer signifikant vermehrten BSP- und ICG-Ausscheidung in die Galle, wobei anscheinend kein Unterschied besteht, ob der Farbstoff in konjugierter oder in unveränderter Form ausgeschieden wird. Bei einer Vermehrung der Farbstoffausscheidung zeigt sich nach Klaassen weniger ein Zusammenhang zwischen der Metabolisierung eines Farbstoffes und einer vermehrten Ausscheidung als vielmehr ein Zusammenhang mit einem erhöhten Gallefluß (31,32,33), denn Klaassen und Plaa stellen weiter fest, daß auch unkonjugiert ausgeschiedene Farbstoffe wie Dibromsulfonphthalein oder ICG nach Vorbehandlung mit Phenobarbital vermehrt in der Galle erscheinen. Auch Boyland und Grover (3) kamen zu dem Schluß, daß die Konjugation des BSP nicht der limitierende Schritt bei der Farbstoffausscheidung durch die Leberzelle ist.
Es ergibt sich also wie bei Phenobarbital auch bei Vorbehandlung mit Diazepam insofern eine Korrelation als einer vermehrten Ausscheidung von Farbstoffen in die Galle eine vermehrte Cholerese zu Grunde liegt. In Bezug auf das Diazepam liegen jedoch auch Versuchsergebnisse vor,

die eher auf das Gegenteil, nämlich eine Cholestase bzw. einen Rückgang der BSP-Ausscheidung hinweisen. So kam es beispielsweise bei Versuchen von Stefko und Zbinden zu Cholestaseerscheinungen, die durch einmalige i.v.-Injektion von 16mg/kg Körpergewicht Diazepam an Hunden hervorgerufen wurden. Bei Dosierungen zwischen 0,5 und 8mg/kg ergab sich keine Veränderung des Galleflusses (59). Kvetina et al. konnten einen deutlichen Rückgang der BSP-Ausscheidung in die Galle bei gleichzeitiger i.v.-Gabe von 5mg/kg Körpergewicht Diazepam an Ratten feststellen, obwohl es zu einem Anstieg des Galleflusses unter Diazepam gekommen war. Die gleichen Ergebnisse erzielten sie bei Perfusionsversuchen an der isolierten Rattenleber (38). Da Diazepam wie BSP in die Galle ausgeschieden wird, nahm Kvetina einen kompetitiven Mechanismus der Ausscheidung zwischen Diazepam und BSP an. Unsere Versuche fanden im Gegensatz zu Kvetinas Versuchen frühestens zwölf Stunden nach der letzten Verabfolgung von Diazepam statt, so daß man davon ausgehen kann, daß ein möglicherweise gleichartiger Mechanismus der Metabolisierung und Ausscheidung für BSP und Diazepam somit entfällt und es zu keinen Interferenzen kommt, da das Diazepam bis dahin bereits metabolisiert ist. Auch bei Stefko und Zbinden konnte infolge der Versuchsanordnung ein induktiver Effekt und damit wie bei unseren Versuchen eine daraus resultierende Cholerese noch nicht zum Tragen kommen.

Cholerese und Veränderungen des Lebergewichts

Es ist heute gesichert, daß eine Reihe enzyminduzierender Substanzen auf die Cholerese im Sinne einer Steigerung wirksam ist. Darüber hinaus weiß man, daß einige Enzyminduktoren das relative Lebergewicht vergrößern ohne gleichzeitig eine Choleresesteigerung zu bewirken (32). So konnte Klaassen mit verschiedenen Stoffen, z.B. 3-Methylcholanthren oder 3,4-Benzpyren eine Vergrößerung des Lebergewichts erreichen (32). Es resultierte daraus jedoch nicht auch gleichzeitig eine Vermehrung des Galleflusses.

Klaassen schloß daraus, daß kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Galleflusses und einer Vergrößerung des Lebergewichts besteht. Auch Wieland stellte bei Versuchen mit Spironolacton fest, daß zwischen dem Anstieg des Gallevolumens und dem Gewichtszuwachs der Leber keine strenge Proportionalität besteht (64). Bei den Versuchen mit Diazepam kam es zu einer Vermehrung des Galleflusses, ohne daß diese mit einer statistisch signifikanten Erhöhung des relativen Lebergewichts einherging. Es läßt sich in Umkehr des Schlusses von Klaassen folgern, daß eine Choleresesteigerung nicht an die gleichzeitige Vergrößerung des Lebergewichts gebunden ist.
Die Aussagen über einen Einfluß des Diazepam auf das Lebergewicht sind im übrigen nicht einheitlich. So berichten Jori et al. über fehlende Zunahme des Lebergewichts von Ratten bei Dosierungen zwischen 25 und 100mg/kg Körpergewicht Diazepam und einer Vorbehandlungsdauer von drei Tagen (30). Heubel und Frank hingegen konnten bei den eingangs erwähnten Versuchen nach Vorbehandlung mit 25,6mg/kg Körpergewicht über drei Tage eine signifikante Zunahme des relativen Lebergewichts feststellen. Bei Dosierungen zwischen 0,05mg/kg und 5mg/kg mit verschieden langen Vorbehandlungsfristen ergaben sich keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren (23).

Farbstoffausscheidung unter dem Einfluß von Diazepam

Obwohl vom Versuchsaufbau her Unterschiede zwischen den Untersuchungen mit BSP und denen mit ICG bestehen (Infusion unter Tm-Bedingungen bzw. Injektion einer Einzeldosis), zeigen sich an den Ausscheidungskurven beider Substanzen Gemeinsamkeiten. Es kommt in beiden Fällen unter dem Einfluß von Diazepam zu einer vermehrten Ausscheidung des jeweiligen Farbstoffes in die Galle. Dieses ist für BSP deutlicher nachweisbar als für ICG. Während es bei der Ausscheidung von BSP zu einer ständig - im Vergleich zu den Kontrolltieren - erhöhten

Farbstoffexkretion (mg/kg/min) kommt, zeigt sich bei der Ausscheidung von ICG dieser Effekt statistisch signifikant nur in den ersten 30 Minuten. Parallel dazu geht auch der Gallefluß zurück. Wie läßt sich dieser Unterschied erklären? Ein deutlicher Rückgang des Galleflusses und damit auch der ICG-Ausscheidung nach Injektion oder Infusion ist oft beobachtet worden (18, 21, 27, 28, 35). Horak (27) nimmt als Ursache dafür eine direkte Blockierung des Mechanismus an, der für die Bildung der gallensalzunabhängigen Fraktion der Galle verantwortlich ist. Diese Blockierung ist abhängig von der Konzentration des ICG in der Leber. Die biliäre Ausscheidung von ICG gehorcht nach Paumgartner (47) ebenso wie die Plasmaelimination der Michaelis-Menten-Kinetik, wobei der Gradient zwischen der ICG-Konzentration in der Leber und derjenigen in der Galle auf einen konzentrativen Membrantransport hinweist. Es zeigte sich, daß die initiale Aufnahmekapazität hierbei beträchtlich größer ist als die exkretorische Kapazität. Im Hinblick auf unsere Versuche erscheint es somit möglich, daß durch Diazepam die initiale Aufnahmekapazität der Leber für ICG vergrößert wird, was sich durch anfänglich signifikant niedrigere Plasmaspiegel im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigt; durch die in der Folge stattfindende stärkere Kumulierung des Farbstoffes in der Leber erfolgt eine verstärkte Blockierung der exkretorischen Seite, wodurch sich eine gegen Ende des Versuches kaum unterschiedliche ICG-Ausscheidung (mg/kg/Min) im Vergleich zu den Kontrollen ergibt.

Eine derartige Beeinflussung der BSP-Ausscheidung läßt sich bei unseren Versuchen nicht so deutlich beobachten. Es zeigt sich eine fast über die gesamte Versuchszeit sich erstreckende signifikant vermehrte Ausscheidung von BSP unter dem Einfluß von Diazepam. Wie bekannt, wird BSP besonders an GSH gekoppelt ausgeschieden. Es scheint also die Konjugation die Ausscheidung von BSP zu begünstigen, zumindest ist die Bindung an das Glutathion nicht der limitierende Schritt (3).

Dafür spricht auch, daß BSP im Vergleich zu ICG oder DBSP bevorzugt in die Galle ausgeschieden wird (28, 32). Es zeigt sich auch dadurch, daß bei verminderter Konjugationsmöglichkeit infolge Glutathionmangels die Ausscheidung von BSP abnimmt, da jetzt vermehrt unkonjugiertes BSP ausgeschieden wird (6). Nach Enzyminduktion mit Spironolacton läßt sich eine Vermehrung der Konjugationsrate von BSP an der Rattenleber nachweisen (64). Ob es zu einer Veränderung der Konjugationsrate unter dem Einfluß von Diazepam kommt, läßt sich an Hand der Versuche nicht sagen, da die Konjugationsrate nicht bestimmt wurde. Dennoch scheint die Möglichkeit einer Veränderung der Konjugationsrate für BSP eine gute Erklärung für die im Vergleich zu ICG bessere Ausscheidung zu sein.

Klinische Aspekte

Im Zusammenhang mit der Wirkung von Diazepam auf die Leberfunktion werden toxische Reaktionen sowohl anerkannt als auch abgelehnt. Von tierexperimenteller Seite her wird verschiedentlich über Beeinflussungen der Gallensekretion berichtet (59), aber auch bei der Anwendung am Menschen konnten einige Autoren feststellen, daß sich Veränderungen des Galleflusses und der Laborparameter hinsichtlich der Leber ergaben. Stacher fand Cholestaseerscheinungen an Tetanuspatienten nach einer hochdosierten Behandlung mit Diazepam (57). Eine weitere Arbeit, in der von Veränderungen der Laborparameter berichtet wird, stammt von Briet et al. (4). Hier kam es zum Auftreten eines Ikterus im Zusammenhang mit der Verabfolgung von Diazepam. Auch bei Cook und Sherlock (9) trat ein Ikterus nach 49-tägiger Behandlung mit Diazepam in Kombination mit Phenoxypropazin auf. Cunningham (12) berichtet schließlich über einen tödlichen Ausgang als Folge einer gelben Leberatrophie, zu der es nach einer Kombinationsbehandlung mit 4mg Diazepam/d und 150mg Amitriptylin/d nach sechs Monaten Behandlungsdauer kam. Bei Fors und Nilsson zeigte sich ein Ikterus während

der Schwangerschaft an zwei Patientinnen, denen 3 x täglich 2mg bzw. 5mg Diazepam verordnet worden waren (15). Lockwood und Allison berichten über einen Anstieg der SGOT am dritten Tag einer Tetanusbehandlung mit Diazepam, wobei 160mg Diazepam/d i.m. und 80mg/d i.v. verabreicht worden waren. Die erhöhten Werte fielen bei abnehmender Dosierung (42). Parsonage und Norris (46) beobachteten nach Verabfolgung von 100mg Diazepam zur Unterbrechung eines Status epilepticus eine Zunahme der Serumaspartataminotransferase und der alkalischen Phosphatase. Die Autoren bezweifeln jedoch, daß die von der Norm abweichenden Ergebnisse allein der Medikation mit Diazepam zugeschrieben werden können. Allgemein läßt sich feststellen, daß in den Fällen, bei denen es zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion kam, noch andere Faktoren eine Rolle spielten, z.B. die zusätzliche Verwendung anderer Medikamente zur Behandlung der Grunderkrankung.
Andererseits gibt es eine große Anzahl von Arbeiten sowohl aus dem tierexperimentellen Bereich als auch von der klinischen Anwendung, in denen über keine Veränderungen des leberspezifischen Enzymmusters, des Galleflusses oder des biliären Druckes unter dem Einfluß von Diazepam berichtet wird.(13, 14, 16, 17, 38, 39, 53, 61, 62).
Die in unseren Versuchen gewonnenen Ergebnisse ergeben keinen Hinweis für eine hepatotoxische Wirkung des Diazepam an der Rattenleber, wenn man die Gallensekretion als einen empfindlichen Parameter der Leberfunktion ansieht. Die ebenso aussagekräftige Farbstoffelimination wird sogar unter dem Einfluß von Diazepam verbessert.

Eine direkte Übertragung der Versuchsergebnisse auf den Menschen ist allerdings nicht möglich, da zum einen die verwendete Dosierung von 25mg/kg Körpergewicht erheblich über den therapeutischen Dosierungen der Humanmedizin liegt, zum anderen innerhalb der verschiedenen Tierspezies und auch gegenüber dem Menschen quantitativ verschiedene Abbauwege für Diazepam bestehen (2, 55). Von der diagnostischen Seite ist daraus zu folgern, daß Dia-

zepam wahrscheinlich auch beim Menschen die Farbstoff-elimination in der üblichen Dosierung von 5mg/kg BSP und 0,5mg/kg ICG nicht nachteilig beeinflußt. Versuche unter Tm-Bedingungen sind allerdings bislang nicht durchgeführt worden und stoßen außerdem auf technische Schwierigkeiten (37) - Venenunverträglichkeit für BSP bzw. hoher Kosten-aufwand für ICG.

ZUSAMMENFASSUNG

An männlichen Wistar-Ratten wurde der Einfluß von Diazepam auf die Plasmaelimination und die biliäre Exkretion von Bromsulphthalein (BSP) und Indocyanin Grün (ICG) geprüft. Die Versuchstiere waren mit 25mg/kg Körpergewicht Diazepam über sechs Tage vorbehandelt, eine Kontrollgruppe erhielt das Suspensionsmittel Traganthschleim. BSP wurde als Infusion (2,5mg/kg/Min) über 60 Minuten verabfolgt, ICG als einmalige Injektion (4mg/kg). Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

1) eine signifikant niedrigere Plasmakonzentration für beide Farbstoffe
2) eine verstärkte Cholerese
3) eine Erhöhung des Transportmaximums für BSP
4) eine vermehrte biliäre Ausscheidung für ICG
5) keine signifikante Beeinflussung des relativen Lebergewichts

Die Substanz dürfte einer Gruppe von Enzyminduktoren zugerechnet werden, bei der es zur Choleresesteigerung und Veränderungen des hepatischen Farbstofftransportes kommt, ohne daß sich die Leber vergrößert. Im Tierversuch läßt sich kein Hinweis auf eine Cholestase auslösende Eigenschaft von Diazepam finden.

TABELLENANHANG

Tabelle I:

Gallevol./1000g Ratte/10 Min (vorbeh. Tiere n = 8) (g)

Min. nach Inf.beginn	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Volumen(g)	0,755	0,875	0,935	0,907	0,915	0,867
SD	0,161	0,133	0,182	0,152	0,176	0,160

Gallevol./1000g Ratte/10 Min (Kontrollen n = 8) (g)

Min. nach Inf.beginn	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Volumen(g)	0,605	0,719	0,744	0,742	0,792	0,769
SD	0,103	0,147	0,164	0,165	0,171	0,165
t	2,219	2,302	2,205	2,077	1,442	1,206

Tabelle II:

Leergallevol./1000g Ratte/1o Min (vorbeh. Tiere n = 8) (g)

Volumen(g)	0,776
SD	0,161

Leergallevol./1000g Ratte/10 Min (Kontrollen n = 8) (g)

Volumen(g)	0,625
SD	0,124
t	2,101

$t > 1,7613 \quad - \quad p < 0,1$

$t > 2,1448 \quad - \quad p < 0,05$

Tabelle III:

Plasmaconc. von BSP in mg% (vorbeh. Tiere n = 8)

Min. nach Inf.beginn	5	20	40	60
Conc.(mg%)	6,33	18,33	42,83	45,50
SD	1,699	4,571	6,337	10,579

Plasmaconc. von BSP in mg% (Kontrollen n = 8)

Min. nach Inf.beginn	10	20	40	60
Conc.(mg%)	33,33	42,00	57,16	63,33
SD	6,490	9,291	5,011	13,682
t	-	6,466	5,016	2,914

Aus technischen Gründen erfolgte die erste Blutentnahme bei den Kontrolltieren erst nach 10 Minuten.

$t > 2,1448 \quad - \quad p < 0,05$

Tabelle IV:

Transportmax. für BSP (mg/kg/Min) (vorbeh. Tiere n = 8)

Min. nach Inf.beginn	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
Tm	0,338	1,342	1,562	1,501	1,488	1,390
SD	0,078	0,369	0,344	0,196	0,231	0,321

Transportmax. für BSP (mg/kg/Min) (Kontrollen n = 8)

Min. nach Inf.beginn	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
Tm	0,276	0,968	1,199	1,148	1,153	1,091
SD	0,134	0,281	0,324	0,382	0,431	0,393
t	1,148	2,287	2,173	2,330	1,942	1,670

$t > 1{,}7613$ – $p < 0{,}1$

$t > 2{,}1448$ – $p < 0{,}05$

Tabelle V:

Leergallevol./1000g Ratte/10 Min (vorbeh. Tiere n = 8) (g)

Volumen(g)	0,674
SD	0,031

Leergallevol./1000g Ratte/10 Min (Kontrollen n = 8) (g)

Volumen(g)	0,574
SD	0,044
t	6,675

Tabelle VI:

Gallevol./1000g Ratte/10 Min (vorbeh. Tiere n = 8) (g)

Min. nach Injektion	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
Volumen(g)	0,640	0,593	0,574	0,573	0,553	0,542
SD	0,044	0,054	0,043	0,055	0,089	0,094

Gallevol./1000g Ratte/10 Min (Kontrollen n = 8) (g)

Min. nach Injektion	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
Volumen(g)	0,494	0,454	0,451	0,460	0,454	0,479
SD	0,031	0,044	0,054	0,055	0,031	0,010
t	7,673	5,646	4,996	4,185	2,971	1,896

$t > 1,7613$ – $p < 0,1$

$t > 2,1448$ – $p < 0,05$

Tabelle VII:
Plasmaconc. von ICG in mg% (vorbeh. Tiere n = 8)

Min. nach Injektion	1	3	5	10	20
Conc.(mg%)	7,08	3,16	1,75	1,06	0,70
SD	0,51	0,13	0,27	0,23	0,21

Plasmaconc. von ICG in mg% (Kontrollen n = 8)

Min. nach Injektion	1	3	5	10	20
Conc.(mg%)	7,91	4,07	2,31	1,35	0,85
SD	0,36	0,58	0,41	0,44	0,21
t	3,72	4,37	3,19	1,60	1,44

Tabelle VIII:
Exkretion von ICG (µg/kg/Min) (vorbeh. Tiere n = 8)

Min. nach Injektion	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Exkretion	25,64	63,97	56,54	45,12	35,26	27,33
SD	7,02	9,04	7,17	6,93	6,01	4,43

Exkretion von ICG (µg/kg/Min) (Kontrollen n = 8)

Min. nach Injektion	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Exkretion	17,86	49,40	45,36	39,46	31,93	26,61
SD	6,31	8,66	6,57	6,11	4,72	5,78
t	2,331	3,291	3,252	1,733	1,236	0,279

$t > 1,7613$ – $p < 0,1$
$t > 2,1448$ – $p < 0,05$

Einzelergebnisse - BSP-Versuche:

Versuch 1: Tiergewicht: 270g Lebergewicht: 9,53g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,118	-	-	-	-
10	0,131	0,097	0,033	0,433	0,160
20	0,175	0,410	0,140	2,450	0,910
30	0,190	0,472	0,160	3,040	1,113
40	0,200	0,480	0,163	3,260	1,210
50	0,209	0,458	0,156	3,260	1,210
60	0,164	0,430	0,146	2,400	0,890

Kontrolle 1: Tiergewicht: 280g Lebergewicht: 8,32g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,140	-	-	-	-
10	0,139	0,103	0,034	0,474	0,169
20	0,164	0,385	0,130	2,130	0,760
30	0,157	0,450	0,153	2,400	0,870
40	0,152	0,440	0,150	2,280	0,815
50	0,147	0,405	0,138	2,010	0,720
60	0,152	0,370	0,125	1,900	0,680

Versuch 2: Tiergewicht: 295g Lebergewicht: 9,20g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,211	-	-	-	-
10	0,231	0,140	0,048	0,110	0,378
20	0,277	0,415	0,142	3,930	1,330
30	0,304	0,455	0,155	4,710	1,590
40	0,303	0,453	0,154	4,660	1,580
50	0,327	0,470	0,160	5,230	1,770
60	0,326	0,465	0,158	5,150	1,740

Kontrolle 2: Tiergewicht: 305g Lebergewicht: 9,75g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,168	-	-	-	-
10	0,162	0,095	0,033	0,535	0,175
20	0,178	0,435	0,148	2,640	0,866
30	0,196	0,485	0,165	3,230	1,060
40	0,205	0,500	0,170	3,490	1,145
50	0,228	0,460	0,156	3,560	1,170
60	0,209	0,435	0,147	3,080	1,010

Versuch 3: Tiergewicht: 305g Lebergewicht: 10,2g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,203	-	-	-	-
10	0,240	0,135	0,045	1,080	0,354
20	0,299	0,384	0,131	3,900	1,280
30	0,341	0,455	0,155	5,290	1,730
40	0,337	0,475	0,163	5,500	1,800
50	0,353	0,435	0,148	5,220	1,710
60	0,285	0,510	0,174	4,960	1,630

Kontrolle 3: Tiergewicht: 330g Lebergewicht: 12,23g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,187	-	-	-	-
10	0,193	0,093	0,031	0,600	0,187
20	0,246	0,470	0,159	3,905	1,185
30	0,253	0,570	0,195	4,920	1,490
40	0,248	0,525	0,178	4,400	1,360
50	0,263	0,530	0,180	4,730	1,450
60	0,268	0,518	0,176	4,710	1,430

Versuch 4: Tiergewicht: 310g Lebergewicht: 11,64g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,254	-	-	-	-
10	0,323	0,415	0,142	4,590	1,480
20	0,344	0,550	0,187	6,420	2,070
30	0,395	0,510	0,174	6,880	2,220
40	0,336	0,413	0,141	4,730	1,530
50	0,309	0,385	0,138	4,260	1,380
60	0,305	0,345	0,118	3,600	1,160

Kontrolle 4: Tiergewicht: 330g Lebergewicht: 12,57g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,206	-	-	-	-
10	0,252	0,195	0,066	1,666	0,500
20	0,292	0,435	0,148	4,290	1,300
30	0,320	0,450	0,153	4,600	1,390
40	0,322	0,470	0,160	5,150	1,560
50	0,341	0,445	0,151	5,120	1,550
60	0,324	0,435	0,148	4,800	1,450

Versuch 5: Tiergewicht: 320g Lebergewicht: 11,00g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,320	-	-	-	-
10	0,278	0,096	0,033	0,917	0,286
20	0,268	0,324	0,112	2,985	0,930
30	0,285	0,495	0,168	4,790	1,499
40	0,256	0,540	0,184	4,720	1,475
50	0,217	0,550	0,187	4,050	1,270
60	0,231	0,560	0,190	4,390	1,370

Kontrolle 5: Tiergewicht: 315g Lebergewicht: 10,50g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,230	-	-	-	-
10	0,192	0,142	0,045	0,865	0,275
20	0,228	0,400	0,136	3,100	0,985
30	0,230	0,460	0,157	3,620	1,150
40	0,233	0,443	0,152	3,520	1,120
50	0,250	0,450	0,153	3,780	1,200
60	0,250	0,440	0,150	3,750	1,180

Versuch 6: Tiergewicht: 293g Lebergewicht: 10,21g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,233	-	-	-	-
10	0,192	0,140	0,048	0,920	0,314
20	0,240	0,580	0,195	4,680	1,600
30	0,246	0,580	0,195	4,800	1,640
40	0,214	0,575	0,194	4,150	1,440
50	0,158	0,570	0,193	3,040	1,040
60	0,226	0,495	0,169	3,820	1,310

Kontrolle 6: Tiergewicht: 290g Lebergewicht: 10,65g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,246	-	-	-	-
10	0,226	0,179	0,060	1,360	0,470
20	0,275	0,435	0,148	3,980	1,370
30	0,286	0,495	0,168	4,800	1,650
40	0,284	0,510	0,174	4,970	1,710
50	0,289	0,500	0,170	4,910	1,690
60	0,285	0,495	0,168	4,790	1,640

Versuch 7: Tiergewicht: 285g Lebergewicht: 9,98g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,275	-	-	-	-
10	0,170	0,169	0,058	0,985	0,346
20	0,214	0,495	0,168	3,600	1,260
30	0,193	0,502	0,171	3,300	1,160
40	0,217	0,490	0,168	3,640	1,280
50	0,217	0,495	0,169	3,670	1,290
60	0,214	0,440	0,150	3,220	1,090

Kontrolle 7: Tiergewicht: 305g Lebergewicht: 11,04g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,139	-	-	-	-
10	0,150	0,090	0,030	0,450	0,147
20	0,149	0,350	0,118	1,770	0,580
30	0,152	0,400	0,136	2,060	0,675
40	0,150	0,345	0,117	1,760	0,578
50	0,170	0,312	0,106	1,810	0,595
60	0,158	0,345	0,117	1,860	0,610

Versuch 8: Tiergewicht: 280g Lebergewicht: 9,83g
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,264	-	-	-	-
10	0,231	0,108	0,035	1,090	0,390
20	0,257	0,435	0,148	3,800	1,360
30	0,274	0,479	0,158	4,340	1,545
40	0,283	0,490	0,168	4,750	1,700
50	0,291	0,490	0,168	4,890	1,740
60	0,297	0,485	0,165	4,900	1,750

Kontrolle 8: Tiergewicht: 295g Lebergewicht: 10,86
Infusion: 2,5mg/kg/Min

	Vol.	Ext.	Conc.	Vol.BSP/10 Min	Tm
L	0,212	-	-	-	-
10	0,172	0,145	0,050	0,855	0,290
20	0,206	0,290	0,100	2,060	0,700
30	0,235	0,483	0,164	3,850	1,305
40	0,232	0,340	0,115	2,660	0,902
50	0,260	0,350	0,119	3,100	1,050
60	0,244	0,255	0,088	2,150	0,730

Einzelergebnisse - ICG-Versuche:

Versuch 1: Tiergewicht: 310g Lebergewicht: 10,71g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,207	-	-	-
10	0,185	0,160	10,50	97,12
20	0,166	0,310	20,30	168,49
30	0,171	0,345	22,60	193,23
40	0,166	0,284	18,50	153,55
50	0,150	0,238	15,60	117,00
60	0,144	0,200	13,10	94,32

Gesamtausscheidung: 820,71µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 66,70

Kontrolle 1: Tiergewicht: 280g Lebergewicht: 7,52g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,146	-	-	-
10	0,118	0,075	4,80	28,30
20	0,105	0,270	17,70	93,00
30	0,095	0,285	18,70	88,70
40	0,102	0,240	15,70	80,00
50	0,116	0,210	13,70	79,20
60	0,129	0,175	11,50	74,10

Gesamtausscheidung: 433,30µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 39,20

Versuch 2: Tiergewicht: 310g Lebergewicht: 10,36
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,196	-	-	-
10	0,197	0,078	5,00	49,25
20	0,169	0,360	23,50	198,57
30	0,160	0,287	18,80	150,40
40	0,170	0,205	13,50	114,75
50	0,161	0,175	11,50	92,57
60	0,144	0,149	10,20	73,44

Gesamtausscheidung: 678,98µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 54,60

Kontrolle 2: Tiergewicht: 290g Lebergewicht: 8,29g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,160	-	-	-
10	0,155	0,070	4,60	38,30
20	0,153	0,285	18,70	143,10
30	0,155	0,260	17,00	131,80
40	0,149	0,225	14,80	111,00
50	0,148	0,173	11,30	83,70
60	0,155	0,135	8,80	68,30

Gesamtausscheidung: 576,20µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 49,20

Versuch 3: Tiergewicht: 290g Lebergewicht: 9,33g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,191	-	-	-
10	0,169	0,122	8,00	67,60
20	0,153	0,316	20,60	157,50
30	0,153	0,300	19,60	149,90
40	0,145	0,261	17,00	123,20
50	0,132	0,220	15,40	101,60
60	0,129	0,194	12,70	81,90

Gesamtausscheidung: 681,90µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 58,70

Kontrolle 3: Tiergewicht: 290g Lebergewicht: 7,88g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,192	-	-	-
10	0,161	0,098	6,40	56,50
20	0,149	0,310	20,20	150,50
30	0,142	0,278	18,20	129,20
40	0,142	0,215	14,20	100,90
50	0,137	0,175	11,30	77,50
60	0,130	0,139	8,80	57,20

Gesamtausscheidung: 571,80µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 49,20

Versuch 4: Tiergewicht: 310g Lebergewicht: 11,31g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,223	-	-	-
10	0,218	0,140	9,20	100,28
20	0,193	0,362	23,60	227,74
30	0,197	0,296	19,30	190,10
40	0,195	0,240	15,70	153,07
50	0,198	0,215	14,00	138,60
60	0,204	0,125	8,20	83,64

Gesamtausscheidung: 893,43µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 72,00

Kontrolle 4: Tiergewicht: 300g Lebergewicht: 10,31g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,175	-	-	-
10	0,150	0,070	4,60	34,50
20	0,139	0,283	18,40	128,00
30	0,146	0,280	18,30	133,90
40	0,141	0,235	15,30	108,00
50	0,125	0,205	13,50	84,50
60	0,138	0,134	8,70	60,00

Gesamtausscheidung: 548,90µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 45,70

Versuch 5: Tiergewicht: 300g Lebergewicht: 13,33g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 MIN
L	0,206	-	-	-
10	0,200	0,084	5,50	55,00
20	0,194	0,275	18,00	173,50
30	0,171	0,276	18,00	154,00
40	0,158	0,217	14,20	112,00
50	0,144	0,175	11,40	82,30
60	0,150	0,148	9,70	72,80

Gesamtausscheidung: 649,60µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 54,00

Kontrolle 5: Tiergewicht: 305g Lebergewicht: 10,09g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,149	-	-	-
10	0,138	0,145	9,50	65,50
20	0,130	0,400	26,20	170,00
30	0,128	0,380	24,90	159,00
40	0,137	0,300	19,60	134,00
50	0,148	0,245	16,00	118,60
60	0,145	0,182	11,90	86,50

Gesamtausscheidung: 733,60µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 60,00

Versuch 7: Tiergewicht: 340g Lebergewicht: 9,49g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,205	-	-	-
10	0,203	0,115	7,60	116,70
20	0,199	0,375	24,50	243,70
30	0,187	0,345	22,50	210,37
40	0,190	0,286	18,70	177,60
50	0,174	0,243	15,90	138,30
60	0,180	0,211	14,00	126,00

Gesamtausscheidung: 1012,67µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 74,50

Kontrolle 7: Tiergewicht: 320g Lebergewicht: 10,12g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,180	-	-	-
10	0,160	0,123	8,00	64,00
20	0,155	0,340	22,20	172,00
30	0,154	0,314	20,50	158,00
40	0,157	0,272	17,70	139,00
50	0,134	0,249	16,20	108,50
60	0,163	0,230	15,00	122,10

Gesamtausscheidung: 753,60µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 58,60

Versuch 8: Tiergewicht: 310g Lebergewicht: 11,85g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,219	-	-	-
10	0,211	0,090	5,90	62,24
20	0,210	0,265	17,30	181,65
30	0,198	0,240	15,70	155,43
40	0,202	0,200	13,20	133,32
50	0,208	0,160	9,20	95,68
60	0,204	0,110	7,20	73,44

Gesamtausscheidung: 701,76µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 56,60

Kontrolle 8: Tiergewicht: 330g Lebergewicht: 11,47g
Injektion: 4mg/kg

	Vol.	Ext.	Conc.	µg ICG/10 Min
L	0,175	-	-	-
10	0,169	0,180	11,80	99,00
20	0,152	0,430	28,10	213,80
30	0,148	0,367	24,00	177,50
40	0,157	0,290	21,50	169,00
50	0,153	0,228	14,90	114,00
60	0,157	0,186	12,20	95,60

Gesamtausscheidung: 868,90µg ICG/60 Min
Ausscheidung in % der injizierten Dosis: 65,60

ICG-Ausscheidung (µg/kg/Min)

Vorbehandelte Tiere (n = 8)

Min nach Injektion	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
1	15,88	64,05	48,51	37,01	29,86	23,69
2	31,33	54,35	62,33	49,53	37,74	30,42
3	23,31	44,34	51,70	42,50	35,14	28,24
4	32,34	73,46	61,92	49,37	44,70	26,98
5	18,30	58,40	51,40	37,40	27,40	24,30
6	29,60	76,90	64,50	49,94	35,88	24,34
7	34,33	71,69	61,87	52,25	40,68	37,05
8	20,07	58,59	50,13	43,00	30,86	23,69

Kontrolltiere (n = 8)

Min nach Injektion	0–10	10–20	20–30	30–40	40–50	50–60
1	10,12	33,23	31,75	28,61	28,30	26,54
2	13,20	49,51	45,52	38,22	28,91	23,60
3	19,51	52,00	44,64	34,87	26,82	19,70
4	11,49	42,59	46,50	36,00	27,91	20,00
5	21,54	55,61	52,24	44,01	38,99	28,04
6	17,31	44,06	39,50	39,54	37,63	27,99
7	20,02	53,81	49,44	43,42	34,00	38,27
8	30,08	64,54	53,72	51,27	34,28	29,06

LITERATURVERZEICHNIS

1) BEL, C., Guislain, R., Vanlerenberghe, J.: La capacité sécrétoire maximum de la Brome Sulfone Phthaléine. Méthode d'étude de la fonction biliaire.
Lille Médical 14, 356, 1969

2) BESNER, J.G., Caillé, G., Plaa, G., Dugal, R.: Identification et détermination quantitative des métabolites biliaires du Diazépam chez le rat.
Rev. Can. Biol. 32, 241, 1973

3) BOYLAND, E., Grover, P.L.: The Relationship between Hepatic Glutathione Conjugation and BSP Excretion and the Effect of Therapeutic Agents.
Clin. Chim. Acta 16, 205, 1967

4) BRIET, J.W., Eskes, T.K.A.B., Kamminga, G.A.: Leverziekten en zwangerschap; een patiente met icterus en pruritus, behandeld met cholestyramin-hars (Cuemid).
Ned. Tijdschr. Geneesk. 113, 1762, 1967

5) CHERRICK, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M., Davidson, C.S.: Indocyanine Green: Observations on its Physical Properties, Plasma Decay and Hepatic Extraction.
J. Clin. Invest. 39, 601, 1960

6) COMBES, B.: The Importance of Conjugation of Glutathione for Sulfobromophthalein sodium (BSP) Transfer from Blood to Bile.
J. Clin. Invest. 44, 1214, 1965

7) COMBES, B., Stakelum, G.S.: A Liver Enzyme that conjugates Sulfobromophthalein sodium with Glutathione.
J. Clin. Invest. 40, 981, 1961

8) CONNEY, A.H.: Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction.
Pharmac. Rev. 19, 317, 1967

9) Cook, G.C., Sherlock, S.: Jaundice and its Relation to Therapeutic Agents.
Lancet 1, 175, 1965

10) CRAWFORD, J.S., Jones, R.L., Thompson, J.M., Wells, W.D.E.: Binding of Bromosulphthalein sodium by Human Serum Albumin Using a Continous Diafiltration Technique.
Brit. J. Pharmac. 44, 80, 1972

11) CRESPI, M.: La depurazione epatica del verde di indocianina.
Epatologia 10, 409, 1964

12) CUNNINGHAM, M.L.: Acute Hepatic Necrosis following Treatment With Amitriptyline and Diazepam.
Brit. J. Psychiat. 3, 1107, 1965

13) ENGELHARDT, K., Burger, R.: Klinik und Therapie des Leberkomas.
Schlesw. Holst. Ärztebl. 24, 482, 1971

14) FEMI-PEARSE, D.: Experience with Diazepam in Tetanus.
Brit. Med. J. 2, 862, 1966

15) FORS, B., Nilsson, F.: Fallbeskrivning.
Läk.-Tidn. 65, 4528, 1968

16) FRANKEN, F.H.: Sedativa und Lebererkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 433, 1972

17) GROS, H.: Welches Sedativum darf nach Hepatitis gegeben werden?
Med. Klin. 61, 117, 1966

18) GROSZMANN, R.J., Kotelanski, B., Kendler, J., Zimmerman, H.J.: Effect of Sulfobromophthalein and Indocyanine Green on Bile Excretion.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 132, 712, 1969

19) GURMAN, G.: Notre expérience de l'utilisation du diazépam (Valium) dans l'induction de l'anesthésie générale.
Ann. Anesth. Franç. 11, 419, 1970

20) HÄNDEL, A., Hinkel, G.K., Kintzel, H.W., Schwarze, R.: Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussung des Serumbilirubinspiegels Neugeborener.
Pädiat. Pädol. 8, 307, 1973

21) HARGREAVES, T.: Bilirubin, Bromsulphthalein and Indocyanine Green Excretion in Bile.
Quart. J. Exp. Physiol. 51, 184, 1966

22) HEUBEL, F.: Interferenz von Diazepam und Pentobarbital an der Ratte und am Menschen.
Arch. Pharmakol. Exp. Pathol. 264, 246, 1969

23) HEUBEL, F., Frank, R.: Zur induktiven Wirkung von Diazepam.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 20, 1706, 1970

24) HEUBEL, F., Mühlberger, G.: Experiments on Influencing the Serum Bilirubin Concentration by Administration of Diazepam to the Newborn Infant.
Med. Chir. Dig. 1, 227, 1972

25) HEUBEL, F., Mühlberger, G.: Senkung des Neugeborenenbilirubinspiegels durch Diazepam.
Int. J. Clin. Pharmacol. 64, 332, 1972

26) HEUBEL, F., Patutschnick, H.: Vergleichende Untersuchungen über die induktive Wirkung verschiedener Benzodiazepine an Hand der durch Pentobarbital bedingten Schlafzeit der Ratte.
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 22, 1196, 1972

27) HORAK, W., Grabner, G., Paumgartner, G.: Effect of Indocyanine Green on Bile Flow and Bile Salt Excretion.
Helv. Med. Acta 37, 169, 1972

28) HUNTON, D.B., Bollman, J.L., Hoffman, H.N.: The Plasma Removal of Indocyanine Green and Sulfobromophthalein: Effect of Dosage and Blocking Agents.
J. Clin. Invest. 40, 1648, 1961

29) JAVITT, N. B.: Clinical and Experimental Aspects of Sulfobromophthalein and Related Compounds.
Progress in Liver Diseases 3, 110, 1970

30) JORI, A., Prestini, P.E., Pugliatti, C.: Effect of Diazepam and Chlordiazepoxide on the Metabolism of other Drugs.
J. Pharm. Pharmac. 21, 387, 1969

31) KLAASSEN, C.D.: Biliary Flow after Microsomal Enzyme Induction.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 168, 218, 1969

32) KLAASSEN, C.D.: Plasma Disappearance and Biliary Excretion of Sulfobromophthalein and Phenol-3,6-Dibromophthalein Disulfonate after Microsomal Enzyme Induction.
Biochem. Pharmac. 19, 1241, 1970

33) KLAASSEN, C.D.: Studies on the Increased Biliary Flow Produced by Phenobarbital in Rats.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 176, 743, 1971

34) KLAASSEN, C.D., Plaa, G.L.: Studies on the Mechanism of Phenobarbital enhanced Sulfobromophthalein Disappearance.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 161, 361, 1968

35) KLAASSEN, C.D., Plaa, G.L.: Plasma Disappearance and Biliary Excretion of Indocyanine Green in Rats, Rabbits and Dogs.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 15, 374, 1969

36) KLOTZ, U., Avant, G.R., Wilkinson, G.R., Hoyumpa, A., Schenker, S.: Altered Disposition and Elimination of Diazepam in Patients with Liver Disease.
Gastroenterol. 65, 3, A 28/552, 1973

37) KÜHN, H.A., Wernze, H.: Klinische Hepatologie.
Georg Thieme Verlag, S.163, 1979

38) KVETINA, J., Guaitani, A., Pugliatti, C., Veneroni, E.: Effect of Diazepam on Liver Function of Rats.
Pharmacol. 2, 17, 1969

39) LANZA, M., Lanza, J.P., Vialle, E., Bel Cadhi, M.: Action de quelques neurodépresseurs (Phénothiaziniques et autres) sur la sécrétion biliaire.
Bull. Soc. Pharm. Marseille 17, 65, 1968

40) LEVI, A.J., Gatmaitan, Z., Arias, I.M.: Two Hepatic Cytoplasmic Protein Fractions, Y and Z, and their Possible Role in the Hepatic Uptake of Bilirubin, Sulfobromophthalein and other anions.
J. Clin. INvest. 48, 2156, 1969

41) LEVI, A.J., Kenwright, S.: Competition between Drugs and Bromsulphthalein (BSP) in the Understanding of Hepatic Uptake Processes.
The Liver, 2nd International Gstaad Symposium, 1976

42) LOCKWOOD, W.R., Allison, F.: Injectable Diazepam: A New Drug for the Treatment of Tetanus.
J. Miss. Med. Ass. 8, 66, 1967

43) LOUP, P.: L'ictère pseudochirurgical chez l'adulte.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1751, 1968

44) MARUCCI, F., Ranelli, R., Mussini, E., Garattini, S.: The Metabolism of Diazepam by Liver Microsomal Enzymes of Rats and Mice.
Eur. J. Pharmacol. 7, 307, 1969

45) MASSARI, N., Santambrogio, C., Civardi, F., Tenconi, L., Guardamagna, C., Negri, S., Procaccia, S.: Studio sperimentale sulla cinetica della depurazione plasmatica del verde di indocianina, sostanza idonea alla determinazione della clearance parenchimale epatobiliare.
Rass. Clin. Ter. Sci. Affini 15, 143, 1966

46) PARSONAGE, M.J., Norris, J.W.: Use of Diazepam in Treatment of Severe Convulsive Status Epilepticus.
Brit. Med. J. 3, 85, 1967

47) PAUMGARTNER, G.: The Handling of Indocyanine Green by the Liver.
Schweiz. Med. Wschr. 105, Suppl. 17, 1, 1975

48) PAUMGARTNER, G., Horak, W., Probst, P., Grabner, G.: Effect of Phenobarbital on Bile Flow and Bile Salt Excretion in the Rat.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 270, 98, 1971

49) PAUMGARTNER, G., Probst, P., Kraines, R., Leevy, C.M.: Kinetics of Indocyanine Green Removal from Blood.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 170, 134, 1970

50) PFEIFFER, W.: Die diagnostische Dimension der Wirkstoffrezeptoreffekte.
Diagnost. u. Intens. Therap. 18, 6, 1978

51) PRIESTLY, B.G., Plaa, G.L.: Reduced Bile Flow after Sulfobromophthalein Administration in the Rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 373, 1970

52) RAPAPORT, E., Ketterer, S.G., Wiegand, B.D.: Hepatic Clearance of Indocyanine Green.
Clin. Res. 7, 289, 1959

53) RETTENMAIER, G.: Therapie des Leberkomas.
Therapiewoche 20, 432, 1970

54) SCHARSCHMIDT, B.F., Waggoner, J.G., Berk, P.D.: Hepatic Organic Anion Uptake in the Rat.
The Liver, 2nd International Gstaad Symposium, 1976

55) SCHWARTZ, M.A., Koechlin, B.A., Postma, E., Palmer, S., Krol, G.: Metabolism of Diazepam in Rat, Dog and Man.
J. Pharm. Exp. Ther. 149, 423, 1965

56) SIEGRIST, M.: Der Einfluß von Spironolacton auf die Bromsulphthaleinelimination beim Menschen.
Inaug. Diss. Würzburg, 1977

57) STACHER, G.: Intrahepatische Cholestase nach einer hochdosierten Kombinationstherapie mit Diazepam und Barbituraten bei Tetanuspatienten.
Wien. Klin. Wschr. 85, 401, 1973

58) STAUBER, R.: Die Gallenwegdynamik bei wechselndem Durchfluß.
Wien. Med. Wschr. 119, 830, 1969

59) STEFKO, P.L., Zbinden, G.: Effect of Chlorpromazine, Chlordiazepoxide, Diazepam and Chlorprothixene on Bile Flow and Intrabiliary Pressure in Cholecystectomized Dogs.
Amer. J. Gastroent. 39, 410, 1963

60) STROBEL, R.: Der Einfluß von Spironolacton auf das Transportmaximum von Bromsulphthalein bei Ratten.
Inaug. Diss. Würzburg, 1975

61) STUART BROWN, S., Dundee, J.W.: Clinical Studies of Induction Agents. XXV: Diazepam.
Brit. J. Anaesth. 40, 10, 1968

62) TOWLER, M.L.: The Clinical Use of Diazepam in Anxiety States and Depressions.
J. Neuropsychiat. 3, Suppl. 1, 68, 1962

63) WHEELER, H.O., Meltzer, J.I., Bradley, S.E.: Biliary Transport and Hepatic Storage of Sulfobromophthalein sodium in the Unanesthetized Dog, in Normal Man and in Patients with Hepatic Disease.
J. Clin. Invest. 39, 1131, 1960

64) WIELAND, H.: Plasmaelimination, biliäre Exkretion und Konjugation von Bromsulphthalein unter dem Einfluß von Spironolacton.
Inaug. Diss. Würzburg, 1974

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Wernze für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung und sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H.A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 2. Dezember 1947 wurde ich als drittes Kind des Postbeamten Hugo Maidhof und seiner Ehefrau Antonie, geb. Eger, in Aschaffenburg geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Würzburg beendete ich meine schulische Ausbildung am 23. Juli 1968 mit der Reifeprüfung am Siebold-Gymnasium in Würzburg.
Im Wintersemester 1968/69 begann ich mein Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, das ich mit der ärztlichen Prüfung am 19. Dezember 1974 abschloß.
Nach der Medizinalassistentenzeit, die ich von März 1975 bis April 1976 am Krankenhaus St. Josef in Schweinfurt ableistete, erfolgte die Approbation zum Arzt am 15. April 1976.
Von September 1976 bis Dezember 1977 arbeitete ich als wehrpflichtiger Stabsarzt bei der Bundeswehr.
Von Januar 1978 bis Juni 1978 war ich auf der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St. Elisabeth in Bad Kissingen tätig.
Seit 1. Juli 1978 befinde ich mich in der Facharztweiterbildung an der inneren Abteilung des Krankenhauses St. Josef in Schweinfurt.

Kützberg, 31. Juli 1980

Rudolf Eschlbeck